

Über die Wirkung von Niridazol
(Ambilhar^(R)) auf Serumharnsäure sowie
renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung

Franz Winklhofer

1972

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor Prof. Dr. W. Seitz)

Über die Wirkung von Niridazol (Ambilhar^(R)) auf Serumharn-
säure sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin ver-
faßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München vorgelegt von

FRANZ W I N K L H Ö F E R
aus Passau

M ü n c h e n 1971



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Zöllner

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Seitz

Dekan: Prof. Dr. Spann

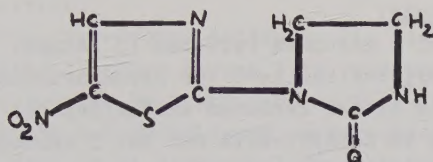
Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1972

Inhaltsverzeichnis:

- A. Einleitung und Problemstellung
- B. Methodik
- I. Versuchspersonen
- II. Versuchsanordnung
- III. Bestimmungsmethoden
 - 1. Enzymatische Harnsäurebestimmung
 - 2. Quantitative Bestimmung von Xanthin und Hypoxanthin im Urin
- C. Versuchsergebnisse
- I. Einfluß unterschiedlicher Niridazoldosen während mehrtägiger Medikation auf die
 - 1. Harnsäurekonzentration im Serum
 - 2. Harnsäureausscheidung im 24-Std.-Urin
 - 3. Ausscheidung von Oxypurinen (Hypoxanthin, Xanthin) im 24-Std.-Urin
- II. Das Verhalten des Serumharnsäurespiegels in anfangs dreistündigen, dann längeren Intervallen bis zu 34 Stunden nach einer einmaligen oralen Verabreichung unterschiedlicher Niridazoldosen
- III. Untersuchung zur Frage einer Dosis-Wirkungsrelation
- D. Diskussion
- E. Zusammenfassung
- F. Tabellen und Abbildungen
- G. Quellennachweis

A. Einleitung und Problemstellung

Durch die Entdeckung des Arzneimittels Niridazol (Ambilhar^(R)) kam man einen großen Schritt vorwärts in der Bekämpfung der Amöbenerkrankungen einschließlich ihrer hepatischen Formen. Es handelt sich dabei um parasitäre Erkrankungen der Tropen und Subtropen. Seiner chemischen Konstitution nach ist Niridazol ein Nitrothiazol mit folgender Strukturformel:



Das Molekulargewicht beträgt 214,21.

Niridazol (Ambilhar^(R)) ist ein gelbes, geschmack- und geruchloses kristallines Pulver, welches in Wasser und in den meisten organischen Lösungsmitteln praktisch unlöslich ist. Der Schmelzpunkt liegt bei 252°C bis 254°C. Im Handel befindet sich Niridazol in Tablettenform zu 250 mg und 500 mg.

Untersuchungen zur Frage von Resorption, Metabolisierung und Ausscheidung von Niridazol zeigten, daß mehr als 50% der verabreichten Dosis resorbiert werden. Im Plasma wird Niridazol in Form einer Proteinbindung transportiert. 6 Stunden nach oraler Einnahme von Niridazol werden die höchsten Serumkonzentrationen gemessen. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal, wobei nach Gabe einer Dosis von 1,75 g per os innerhalb von 48 Std. 45 % der verabreichten Dosis im Urin aufgefunden wird.

Bei der Behandlung der Bilharziose entdeckten Podevin und Mitarbeiter (1968) einen anderen, interessanten Nebeneffekt, nämlich eine deutlich harnsäuresenkende Wirkung.

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Frage des Wirkungsmechanismus und einer eventuellen klinischen Anwendung dieses Arzneimittels in der Gichtbehandlung bei gesunden Versuchspersonen und Hyperurikämikern der Einfluß von Niridazol auf Serumharnsäure sowie renale Harnsäure- und Oxypurinausscheidung untersucht.

B.Methodik:

I.Versuchspersonen:

Die Untersuchungen wurden an 23 Versuchspersonen (20 Männer und 3 Frauen) im Alter von 17 bis 79 Jahren durchgeführt (siehe Tabelle 1). Bei 5 der 20 männlichen Versuchspersonen bestand eine Hyperurikämie mit einem Serumharnsäurespiegel von 7,05 mg% bis 10,0 mg%. In keinem Falle lagen erkennbare Störungen von Nieren- und Leberfunktion vor.

II.Versuchsanordnung:

Zunächst wurde bei 6 gesunden Personen (3 Männer, 3 Frauen) und 3 Hyperurikämikern der Serumharnsäurespiegel, bei 6 von diesen Personen zusätzlich die Harnsäureausscheidung im 24-Std.-Urin und bei 3 Personen die Oxypurinausscheidung im 24-Std.-Urin während 4-5 tägiger oraler Gabe von 250 mg, 500 mg, und 750 mg Niridazol über einen Zeitraum von 7 bis 14 Tagen untersucht. Die Kontrollperiode vor Einnahme des Arzneimittels erstreckte sich über 2-3 Tage.

Eine zweite Versuchsanordnung diente dazu, den genauen Zeitpunkt des Wirkungseintritts nach oraler Niridazoleinnahme und den maximalen Abfall des Serumharnsäurespiegels zu erfassen. Zu diesem Zwecke wurde dieser in anfangs dreistündigen, dann längeren Intervallen bis zu 34 Std. nach einmaliger oraler Verabreichung von 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg und 2000 mg Niridazol bei 14 Normalpersonen bestimmt. Unter denselben Bedingungen verfolgte man bei 3 Hyperurikämikern das Verhalten der Serumharnsäure nach Gabe von 250 mg Niridazol. Die Untersuchung zur Frage einer Dosis-Wirkungsrelation wurde an 4 gesunden männlichen Versuchspersonen nach Einnahme verschieden hoher Niridazoldosen vorgenommen.

III.Bestimmungsmethoden:

1.Enzymatische Harnsäurebestimmung nach Praetorius und Poulsen (1953) in der Modifikation nach Zöllner, N. (1963)

Methodik:

Prinzip: Durch die Einwirkung von Urikase wird Harnsäure in Allantoin umgewandelt. Gleichzeitig verschwindet die typische Absorptionsbande bei 293 μ m. Dieser Extinktionsabfall beträgt bei der Verwendung des angegebenen Glycinpuffers 0,0745 für eine Harnsäurekonzentration von 1 μ g/ml

und eine Schichtdicke von 1 cm.

Lösungen:

a) Glycinpufferstammlösung: 0,66 m, pH = 9,3

25,0 g kristallines Glycin werden in 200 ml destilliertem Wasser aufgelöst; nach Zugabe von 110 ml nNaOH wird auf 500 ml mit Aqua destillata aufgefüllt. Das pH ist an der Glaselektrode zu kontrollieren und evtl. unter tropfenweiser Zugabe von 5 n HCl bzw. NaOH einzustellen. Über Chloroform im Kühlschrank aufbewahrt ist die Lösung haltbar.

b) Glycinpuffer-Gebrauchslösung: Die Stammlösung wird mit bidestilliertem Wasser 1:10 verdünnt (Meßzylinder). Innerhalb einer Bestimmungsreihe ist ausschließlich die gleiche Gebrauchslösung zu verwenden. Pro Analyse werden etwa 28 ml Gebrauchslösung benötigt; davon treffen pro Bestimmungsreihe etwa 12 ml auf die Messung der Eigenextinktion der Urikase.

c) Enzympräparat: Zunächst wurde die Urikase Leo verwendet (Leo Pharmaceutical Products, Kopenhagen); neuerdings heißt das gleiche Präparat Uricase Löwens (Lovens Kemiske Fabrik, Kopenhagen).

d) Urikase-Stammlösung: Der Inhalt einer Urikaseampulle wird in 0,25 ml der Puffer-Gebrauchslösung aufgelöst. Diese Lösung ist im Kühlschrank etwa 14 Tage haltbar.

e) Urikase-Gebrauchslösung: Vor der Durchführung der Bestimmung wird eine entsprechende Menge der Urikase-Stammlösung mit Puffer-Gebrauchslösung 1:100 verdünnt. Unter den von uns gewählten Bedingungen liegt die Eigenextinktion dieser Lösung zwischen 0,010 und 0,015.

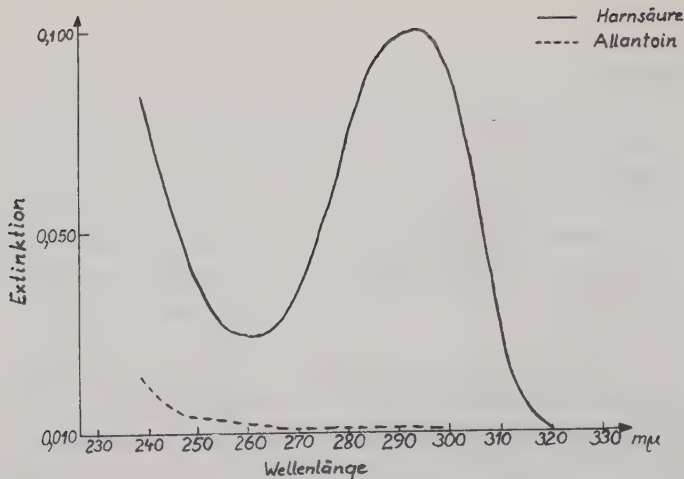


Abb. I: Verschwinden des Harnsäurespektrums (pH = 9,3) unter der Einwirkung von Uricase (aus Zöllner, N.: Zeitschrift für klin. Chemie 178 I/6 (1963))

Ansätze: Harnsäurespektrum: 4 μ g Harnsäure in 3 ml Puffer-Gebrauchslösung, frisch gelöst, Ablesung gegen Puffer-Gebrauchslösung als Nullwert. — Reaktionsprodukt: Zu 4 μ g Harnsäure in 2 ml Puffer-Gebrauchslösung wird 1 ml Uricase-Gebrauchslösung gegeben; nach 1 Std. wird gegen 1 ml Uricase-Gebrauchslösung, verdünnt mit 2 ml Puffer-Gebrauchslösung, abgelesen. Das Spektrum des Abbauproduktes entspricht dem des Allantoins.
Photometer: Zeiss M 4 Q; Schichtdicke: 1 cm. Der gemessene Extinktionskoeffizient $[E_{293}(1\mu/\text{ml}, 1 \text{ cm}) = 0,075]$ entspricht dem der Literatur (0,0745)

Durchführung:

- a) 1 ml Serum wird mit Puffer-Gebrauchslösung im Meßkölbchen auf 25 ml verdünnt. (Falls Untersuchungsgut knapp ist, können 0,4 ml Serum auf 10 ml verdünnt werden.) Beim Verdünnen ist zu beachten, daß Serum im alkalischen Milieu leicht schäumt. Es empfiehlt sich deshalb, zuerst nur durch vorsichtiges Schwenken zu mischen, dann zur Marke aufzufüllen und erst abschließend endgültig zu mischen. Da Harnsäure im alkalischen Milieu an der Luft oxydiert, muß von diesem Schritt an zügig weiter gearbeitet werden.
- b) Für die Photometrie werden folgende Ansätze gemacht:
 - 1.) 2 ml Puffer-Gebrauchslösung; 1 ml Uricase-Gebrauchslösung;
 - 2.) 3 ml Puffer-Gebrauchslösung

- II. Zur Bestimmung des Extinktionsabfalles im Serumsatz (E_{HS})
 3.) 2 ml verdünntes Serum; 1 ml Puffer-Gebrauchslösg.;
 4.) 2 ml verdünntes Serum; 1 ml Uricase-Gebrauchslösg.

Die Fermentzugabe (d.h. die Ansätze I,1 und II,4) erfolgt erst nach Fertigstellung der Ansätze I,2 und II,3, damit eine Verunreinigung dieser Ansätze durch Fermentspuren vermieden wird. Alle Ansätze sind gut durchzuschütteln und bei Zimmertemperatur 20 Min. stehenzulassen.

c) Die Photometrie erfolgt am Spektralphotometer bei Wellenlänge 293 mμ mit Quarzküvetten von 10 mm Schichtdicke. Zur Bestimmung der Eigenextinktion des Fermentes wird I,1 gegen I,2 als Nullwert abgelesen. Bei Serumansätzen dient II,4 als Nullwert für die Ablesung von II,3. Die Ablesung der Serumansätze wird in einer Stichprobe nach 5 Minuten wiederholt um festzustellen, ob die Uricasereaktion abgeschlossen ist; die Extinktion darf sich in diesem Intervall nicht geändert haben,-
 (Die Küvette für Ansatz I,1 wird für Ansatz II,4, die Küvette für Ansatz I,2 für Ansatz II,3 verwendet, damit die Proben ohne Enzyme (II,3) nicht mit Enzymresten aus I,1 in Berührung kommen).- Obwohl Doppelbestimmungen immer sehr gute Übereinstimmung ergeben, ist es zweckmäßig, die Untersuchung als Doppelbestimmung durchzuführen.

Berechnung:

Abb. II zeigt den Ablauf der Bestimmung. Es ergibt sich daraus, daß die photometrische Ablesung der Serumverdünnung vor Uricaseeinwirkung gegen die Serumverdünnung nach Uricaseeinwirkung (E_{HS}) nicht berücksichtigt, daß nur einem der Ansätze Uricase zugesetzt wird. Der Extinktionsdifferenz dieser Ablesung ist deshalb die Eigenextinktion des Enzymes (E_F) zuzuzählen; die Harnsäurekonzentration ist proportional ($E_F + E_{HS}$).

Da der Extinktionskoeffizient für eine Lösung von 1 μg/ml in der Küvette (Schichtdicke 1 cm) 0,0745 beträgt, ist die Konzentration im Versuchsansatz gleich

$$\frac{E_F + E_{HS}}{0,0745} = \mu\text{g/ml}$$

Unter Berücksichtigung der Verdünnungen und Abrundung des Extinktionskoeffizienten berechnet sich daraus die Harnsäurekonzentration im Serum zu:

$$\frac{(E_F + E_{HS}) \cdot 3 \cdot 25 \cdot 100}{0,0745 \cdot 2 \cdot 1000} \text{ mg} = \frac{(E_F + E_{HS}) \cdot 100}{2} \text{ mg \%}$$

Durch die günstig gewählten Verdünnungen ist die Rechnung also sehr einfach

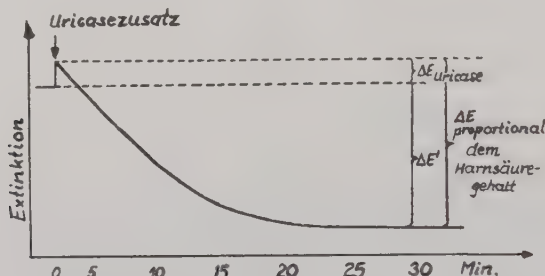


Abb.II: Ablauf der Extinktion bei der Durchführung der differentialspektrophotometrischen Harnsäurebestimmung (aus Zöllner, N.: Zeitschrift f. klin. Chemie, 178, I/6 (1963)).

Die Eigenextinktion des harnsäurehaltigen Serums wird zunächst um die Extinktion der Uricase vergrößert ($\Delta E_{Uric.}$) um dann proportional der Harnsäurekonzentration um ΔE abzufallen. Von den bei der Durchführung unserer Modifikation der spektrophotometrischen Methode vorgenommenen Messungen entspricht E_F (Ablesung I) $\Delta E_{Uric.}$; E_{HS} (Ablesung II) entspricht ΔE .

Beispiel:

In einem typischen Versuch beträgt der Extinktionsabfall im Serumansatz (E_{HS}) 0,090, die Eigenextinktion des Enzymes (E_F) 0,015. Der Harnsäurewert berechnet sich daraus zu

$$\frac{(0,015 + 0,090) \cdot 100}{2} = 5,25 \text{ mg\%}$$

Wird bei der Verdünnung des Ausgangsserums 1 ml einer frisch bereiteten 5 mg% Harnsäurelösung zugesetzt, ehe auf 25 ml mit Puffer-Gebrauchslösung aufgefüllt wird, so beträgt E_{HS} 0,190; die Wiederfindung zugesetzter Harnsäure ist also quantitativ.

Genauigkeit:

Bei der Kleinheit der Extinktionswerte ist es, falls kein zuverlässiges Photometer zur Verfügung steht, zweckmäßig, in 2 cm-Küvetten zu arbeiten und in der Berechnung

durch 4 zu dividieren. Außerdem muß den Tatsachen, daß der Fermentleerwert einen verhältnismäßig großen Anteil des Gesamtwertes ausmacht und daß gegen den Leerverbrauch direkt abgelesen wird, dadurch Rechnung getragen werden, daß sehr präzise mit geeichten Pipetten gearbeitet wird. Die Eigenextinktion der Ansätze ist ziemlich groß und geht bei ungenauem Arbeiten als Fehler in die Ergebnisse ein.

Bestimmung im Harn:

Je nach der Harnsäurekonzentration im Harn werden 0,1 bzw. 0,2 ml Harn auf 25 ml mit Puffer-Gebrauchslösung verdünnt. Im weiteren wird wie für Serum verfahren. Bei der Berechnung wird die stärkere Verdünnung entsprechend berücksichtigt.- Im Sammelharn ist ein Teil der Urate bereits ausgefallen. Zur quantitativen Bestimmung ist es deswegen notwendig, den Sammelharn kräftig zu rühren und einen aliquoten Teil nach vollständiger Suspension des Niederschlages zu entnehmen. Da Harnsäure im alkalischen Milieu bereits an der Luft oxydiert; ist darauf zu achten, daß der Harn während des Sammelns (über Chloroform) leicht sauer gehalten wird.

Einfluß von Eiweiß auf die Ergebnisse:

Der Extinktionskoeffizient der Harnsäure gilt zunächst für wäßrige Lösungen. Es war deshalb zu prüfen, ob die mit dem Serumansatz verbundene Verbreiterung des Photometerspaltes den Extinktionskoeffizienten beeinflusst.- Zu diesem Zweck wurden Ansätze aus Harnsäurelösungen und Rinderalbumin hergestellt, die einer Konzentration von 5 mg% Harnsäure in 8 g% Eiweiß entsprachen. Von diesem Ansatz ausgehend, wurden bei konstanter Harnsäurekonzentration die Eiweißkonzentrationen bis auf ein Fünftel des angegebenen verdünnt, außerdem wurde eine Harnsäurebestimmung in wäßriger Lösung durchgeführt. Obwohl die Spaltbreiten zwischen 0,375 (Versuch in wäßriger Lösung) und 0,64 (Versuch mit einer 8 %igen Albuminlösung) variierten, lagen die extremsten Werte für E_{HS} (Mittelwerte aus Tripelversuchen) nur um 3,7 % voneinander entfernt, die Differenz zwischen dem Ansatz ohne Albuminzusatz und dem Ansatz mit der höchsten Albuminkonzentration

betrug 1,25 %.

Die Ergebnisse dieser Versuche bedeuten, daß Unterschiede in der Eiweißkonzentration keinen Einfluß auf die Ergebnisse der Bestimmung haben.

2. Quantitative Bestimmung von Xanthin-Hypoxanthin im Urin

Grundlagen:

Ultraviolettabsorption

Xanthin, Hypoxanthin und Harnsäure absorbieren das UV-Licht im Bereich von 250 - 300 μ m. Die Extinktion ist dabei proportional der Konzentration, ihr Maximum ist pH-abhängig. Der Extinktionsquotient zweier Wellenlängen einer reinen Lösung (z.B. für Harnsäurelösung $\frac{E_{293}}{E_{280}}$) ist bei unverändertem pH konstant, unabhängig von der Konzentration. Er kann als Reinheitsmesser einer Extinktionsänderung gelten.

Die photometrischen Untersuchungen wurden mit einem Spektralphotometer von Zeiss, Typ PMQ II - M4Q III durchgeführt. Für die Messungen wurden Quarzküvetten 1 x 1 x 4 cm und eine Wasserstofflampe mit 0,2 mm Lichtspalt benutzt.

Xanthinoxydase.

Dieses Enzym ist ein eisen- und molybdänhaltiges Flavoprotein. Es wird aus Milch gewonnen. In Gegenwart von O_2 oxydiert Xanthinoxydase Hypoxanthin zu Xanthin und Xanthin zu Harnsäure. Außerdem reagiert es mit zahlreichen anderen Purinen, Aldehyden, Pteridinen und Pyrimidinen. Im Urin sind davon bekannt: Adenin, 1-Methylxanthin und Xanthopterin.

Xanthinoxydase hat ihr Optimum bei pH 8,2, bei pH 9,2 zeigt sie etwa 25 % weniger Aktivität. Durch zahlreiche Purine und Pteridine wird sie gehemmt, im Urin unter anderem durch Guanin.

20 mg (2 ml) des im Handel erhältlichen Xanthinoxydasepräparates (von Boehringer Sohn) verdünnt man 1:20 mit einer Pufferlösung pH 9,3, die aus zwei Stammlösungen bereitet wird:

1. 85 ml 0,1 n Glycocoll-Lösung

Glycocoll 7,507 g

Natriumchlorid 5,850 g

Dest. Wasser auf 1000 ml

2. 15 ml 0,1 n Natronlauge

Xanthinoxydase ist bei -10°C einige Monate haltbar.

Uricase

Uricase oxydiert Harnsäure zu Allantoin, das praktisch keine UV-Absorption zeigt. Gegen pH-Veränderungen ist Uricase empfindlicher als Xanthinoxydase. Ihr Optimum liegt zwischen pH 9,0 - 9,3. Durch Alkalisieren auf 11 wird Uricase vollständig zerstört, durch Schwermetallionen wird sie gehemmt.

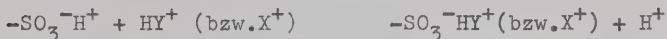
Das im Handel erhältliche Trockenpräparat (Uricase Loewens Kopenhagen) wird in 0,5 ml 0,06 n Glycinpuffer pH 9,3 gelöst.

Dowex 50 H^+ Kationenaustauscher

Dowex 50 H^+ ist ein stark saures Polystyrolharz mit $-\text{SO}_3^-\text{H}^+$ Gruppen. Bei saurem pH werden Xanthin ($\text{pK}_{\text{Base}}^{0,8}$) und Hypoxanthin ($\text{pK}_{\text{Base}}^{1,98}$) gegen die Protonen der dissoziierten $-\text{SO}_3^-$ -gruppen ausgetauscht und so in ihrer Nähe festgehalten.

Harnsäure zeigt keinerlei Affinität zu Dowex 50 H^+ .

Die Austauschreaktion



folgt dem Massenwirkungsgesetz: Steigende H^+ bzw. NH_4^+ , Konzentrationen oder Durchflußmenge beschleunigen daher die Passage von Xanthin und Hypoxanthin durch die Dowex $-\text{SO}_3^-\text{H}^+$ -Säule.

HY = Hypoxanthin

X = Xanthin

Dowex- SO_3^-H^+ hat eine Kapazität von 4,9 mÄq (Kationen)/g (Trockengewicht), sie sinkt unterhalb pH 1,5 langsam ab. Bei pH 0,8 beträgt sie nur noch 3 mÄq/g.

Bestimmungsdurchführung:

Reagentien:

a) 0,6 n Glycinpuffer pH 9,3

Der Puffer wird über Chloroform im Kühlschrank gelagert.

b) Xanthinoxydase: 0,5 ml Xanthinoxydase, Boehringer & Sohn, werden 1:20 mit Glycocolpuffer verdünnt.

c) Uricase: 1 Ampulle Uricase Loewens in 0,5 ml 0,06 n Glycinpuffer pH 9,3 lösen.

d) Kationenaustauscher Dowex 50 WH^+ , X 8 100-200 mesh von Serva Heidelberg

e) 5 n Salzsäure

f) 25 %ige Ammoniaklösung

Einzelsschritte:

a) Waschen des Austauschers

Das Dowex 50-Harz wurde vor Gebrauch in üblicher Weise mit 2 n NaOH und 5 n HCl gewaschen und in H^+ -Form in Wasser bis zu 4 Wochen gelagert.

b) Beschreibung der Säule

Eine 20 cm lange Säule aus Glas mit 0,8 cm Innendurchmesser wird am Auslauf mit Glasnagel und Glaswolle abgedichtet und 10 cm hoch ($\pm$ 0,5 cm) mit Dowex 50 H^+ beschichtet.

Das obere Ende der Säule wird über einen 10 cm langen kräftigen Gummischlauch luftdicht mit einem 100 ml Schütteltrichter verbunden.

c) Vorbehandlung des Urins

Der 24-Std.-Urin wird während des Sammelns leicht sauer gehalten und vor der Untersuchung gut gemischt. Ausgefallene Harnsäurekristalle werden durch Alkalisieren gelöst. Die entnommene Probe von 50 ml wird auf pH 1-2 eingestellt und bei 4°C bis zur Bestimmung gelagert. Trüber Urin wird direkt vor dem Auftragen 5 Min. bei 4000 U/Min. zentrifugiert. Der 300ste Teil des 24-Std.-Urins wird in 1-2 Portionen auf die Säule pipettiert, bei 1500 ml Urin/die also 5 ml.

d) Eluationsvorgang

Über den Schütteltrichter läßt man anschließend 70 ml 0,01 n HCl durch die Säule laufen. Durch Zusammendrücken der Schlauchverbindung wird das Eluationsmittel 1-2 cm hoch auf die Säule gepumpt und läuft dann kontinuierlich weiter.

Xanthin-Hypoxanthin wird in der Säule festgehalten, Harnsäure dagegen eluiert. Das Eluat mit Harnsäure wird verworfen.

Anschließend eluiert man mit 80 ml 2 %iger NH_3 -Lösung Xanthin-Hypoxanthin.

e) Einengen von NH_3 -Eluat

Um 80 ml 2 %iges NH_3 -Eluat zu neutralisieren und auf 30 ml einzuengen, wurde es mit Siedesteinchen 30-40 Min. gekocht.

f) Enzymatische Bestimmung des Eluates

Nach dem Einengen wird das Eluat in einen geschliffenen 50 ml Meßzylinder übertragen, mit 5 ml 0,6 n Glycin

pH 9,3 gepuffert und mit Aqua dest. auf 48,5 ml aufgefüllt. (Die restlichen 1,5 ml (3%) werden später im Ansatz als Enzyme zugefügt)

Xanthinoxydase und Uricase wirken beide bei pH 9,3 ein.

Von dem gepufferten und aufgefüllten Eluat werden

2x3 Ansätze (A,B,C) in Reagenzgläser eingemessen.

A.

3 ml Eluat (Puffer)

90 μ l H₂O

B.

3 ml Eluat (Puffer)

70 μ l Xanthinoxydase

20 μ l H₂O

C.

3 ml Eluat (Puffer)

70 μ l Xanthinoxydase

20 μ l Uricase

A - C gleichzeitig ansetzen, die Gläser abgedeckt gut schütteln und 2 Stunden warten.

Die Enzymleerwerte (A_E, B_E, C_E) werden entsprechend angesetzt. Man füllt hierfür einen Meßzylinder nur mit 5 ml 0,6 n Puffer und Aqua dest. auf.

Der Reagenzglasinhalt wird direkt vor dem Umfüllen in die Quarzküvetten mäßig geschüttelt. In die erste Küvette nur A-Ansätze füllen, in die zweite nur B-Ansätze, in die dritte nur C-Ansätze.

Man liest bei 293 und 280 μ m Wellenlänge ab. A setzt man $A = 0,000$, um Extinktionswerte anderer Urinsubstanzen auszuschalten.

Küvetten vor und nach der Messung mit Aqua dest. gefüllt gegenden leeren Strahlengang bei 293 und 280 μ m eichen, eventuelle Fehler bei der Berechnung berücksichtigen.

g) Berechnung:

Liegen bei der Doppelbestimmung, die stets ausgeführt wird, Differenzen über 3 - 4 % vor, so wird sie wiederholt, sonst wird nur der zweite Wert verwendet. Der erste Wert dient praktisch nur zur Spülung der Küvetten.

Es gilt:

$$[B - B_E] - [C - C_E] = -\Delta E_{HS} \text{ durch}$$

Harnsäure aus Xanthin-Hypoxanthin

B_E = Extinktion der Xanthinoxydase

C_E = Extinktion der Xanthinoxydase + Uricase

Daraus ergibt sich nach Praetorius und Poulsen:

$$\frac{-\Delta E_{293} \cdot n}{0,0745} = \mu\text{g/ml Harnsäure im Urin}$$

n = Nenner der Urinverdünnung, bei den vorliegenden Versuchen stets 1:10 bezogen auf 1500 ml/die, also n = 10
Die auf die Säule aufgetragene Urinmenge wird immer auf 1500 ml/die berechnet, daher gilt:

$\mu\text{g/ml} \times 1500 = \text{mg Harnsäure aus Xanthin-Hypoxanthin in 24 Stunden.}$

Rechenbeispiel:

$$-\Delta E_{293} = 0,081 + 0,009 = 0,090$$

$$\frac{0,090 \times 10 \times 1,5}{0,0745} = 0,090 \times 201 = 18,1 \text{ mg}$$

NB.: 0,081 = Differenz zwischen B-Extinktion und C-Extinktion.

0,009 = Extinktionswert der Uricase

Da sowohl im Ansatz B wie auch C die gleiche Menge Xanthinoxydase zugesetzt wird, braucht die Eigenextinktion dieses Enzymes bei der Subtraktion B - C nicht berücksichtigt werden. Die Eigenextinktion der Uricase dagegen muß vom C-Wert abgezogen oder zur Differenz zwischen B und C addiert werden!

$A - [C - C_E]$ gibt über Substanzen außer Xanthin und Hypoxanthin Auskunft, die von Xanthinoxydase oxydiert werden. Es ist bei Xanthin positiv, bei Hypoxanthin gleich null. Negative Werte sind nicht durch Xanthin oder Hypoxanthin zu erklären

h) Harnsäurebestimmung im Urin

Die ursprüngliche Harnsäure im Urin wird durch Uricase mit der Methode von N.Zöllner bestimmt.

C. Ergebnisse:

I. Einfluß unterschiedlicher Niridazoldosen während mehrtägiger Medikation auf die

1. Harnsäurekonzentration im Serum:

Für unsere Versuche standen zwei gesunde, weibliche Personen und ein männlicher Hyperurikämiker zur Ver-

fügung. Die Serumharnsäure wurde über 8 - 9 Tage bestimmt, das Arzneimittel 5 Tage lang p.o. eingenommen.

Die Dosis von 250 mg Niridazol/24 Std. wurde der Versuchsperson K.F., einem Hyperurikämiker, verabreicht. Wie aus Abb.1 ersichtlich ist, sinkt die Harnsäure im Serum von 7,7 mg% auf 5,45 mg% ab. Dies entspricht einem Abfall um 29,2 %.

Unter der Dosierung von 750 mg/24 Std. ergibt sich folgendes Bild:

Die Serumharnsäurewerte der beiden gesunden weiblichen Personen W.O. und P.D. liegen vor Verabreichung des Arzneimittels bei 3,40 mg% bzw. 3,00 mg% (siehe Abb.1).

Die Niridazolwirkung setzt verzögert ein (2-3 Tage nach Arzneimittelgabe) und senkt die Serumharnsäurekonzentration auf Werte von 2,65 mg% bzw. 2,00 mg%. Diese Werte werden aber erst einen Tag nach Beendigung der Niridazolapplikation erreicht. Der Abfall beträgt in diesen beiden Fällen 22% bzw. 33%.

2.Einfluß auf die Serumharnsäurekonzentration und die renale Harnsäureausscheidung pro 24 Std. im Urin

Die Untersuchung wurde an 4 Stoffwechselgesunden und 2 Hyperurikämikern vorgenommen. Die Niridazoldosis betrug 500 mg/24 Std. bei 5 Personen und 750 mg/24 Std. bei 1 Person. Niridazol wurde 4-6 Tage lang p.o. eingenommen. Die Ergebnisse an Stoffwechselgesunden seien vorangestellt.

In Abb.2 ist ein Versuchsablauf bei der Versuchsperson D.J.(männlich) dargestellt. Während der Niridazoleinnahme von 500 mg/die sinkt der Serumharnsäurespiegel von 5,10 mg% auf 3,75 mg%, der maximale Abfall beträgt 26,5 %. Diesem Abfall entspricht ein Anstieg der Harnsäureausscheidung im 24-Std.-Urin von 633 mg/24 Std. auf maximal 824 mg/die, entsprechend einer Zunahme um 30,2 %.

Bei der Versuchsperson H.P.(männlich) läßt die Serumharnsäurekonzentration erst am 2.Tage der Niridazoleinnahme eine Veränderung erkennen (siehe Abb.3). Die Serumharnsäure fällt von 5,90 mg% um 20 % auf 4,70 mg% ab. Die Harnsäuremehrausscheidung setzt dagegen schon am ersten Tage der Medikation ein. Bei einem Ausgangsniveau von 350 mg/24 Std. erreicht sie am 6.Tage den Höhepunkt mit 565 mg/24 Std. entsprechend einer Zunahme um 61,4 %.

Die folgende Person P.I. (weiblich) zeigt ein ähnliches Bild (siehe Abb.4). Dem niedrigsten Wert der Serumharnsäure von 2,35 mg% am 5. Tage der Niridazoleinnahme steht ein Maximum der Harnsäureausscheidung im 24-Std.-Urin von 535 mg gegenüber. Der maximale Abfall beträgt somit 47 %, der Anstieg der Ausscheidung 29,1 %. Die Oxyipurin-elimination zeigt keine wesentlichen Veränderungen.

Die Wirkung einer 750 mg-Dosis Niridazol/die über mehrere Tage eingenommen wurde nur an einer gesunden, männlichen Versuchsperson (W.F.) untersucht. Abb.5 spiegelt die Ergebnisse wider. Der Abfall der Serumharnsäure um 12 % geht mit einer 13,5 %igen Zunahme der Harnsäureausscheidung im 24-Std.-Urin einher.

Bei den Hyperurikämikern wählten wir die Dosis von 500mg/die. Wie aus Abbildung 6 hervorgeht, setzt bei B.J. (männlich) die Wirkung von Niridazol auf den Serumharnsäurespiegel erst nach einem Tag ein. Der Ausgangswert von 10 mg% sinkt auf 8,3 mg% ab, was einem Abfall von 17 % entspricht. Das Maximum der Harnsäureausscheidung wird bei B.J. schon am 2. Tage der Niridazoleinnahme beobachtet. Die Harnsäuremenge steigt von 248 mg/die auf 540 mg/die an; dies bedeutet eine Mehrausscheidung von 117%.

Folgende Verhältnisse liegen bei der Versuchsperson T.W. vor (siehe Abb.7): Die Serumharnsäurekonzentration beträgt 6,80 mg%. Sie beginnt am 2. Tage der Applikation abzusinken und erreicht nach 6 Tagen den Minimalwert von 4,55 mg%. Der Abfall beträgt 33 %. Ihm entspricht ein Anstieg der renalen Harnsäureausscheidung im 24-Std.-Urin bis auf maximal 1230 mg entsprechend 32,2 %.

3. Einfluß auf die Ausscheidung von Oxypurinen (Hypoxanthin, Xanthin) im 24-Std.-Urin

Die Oxypurinausscheidung wurde bei den Versuchspersonen D.J., P.I. und dem Hyperurikämiker B.W. bestimmt. D.J. zeigt keinerlei Veränderungen der Oxypurinausscheidung während der Dauer des ganzen Versuches. Die Bestimmung ergibt für alle Tage 15 mg/die. Bei der Versuchsperson P.I. beträgt der Ausgangswert 8,00 mg/die. Während der Niridazoleinnahme steigt die Oxypurinausscheidung bis auf 15 mg/die an, um nach 2 Tagen auf den Ausgangswert zurückzukehren.

Die Oxypurinbestimmung im Urin des Hyperurikämikers B.W.

ergibt an allen Tagen konstant den Wert von 9,00 mg/die.

II. Das Verhalten des Serumharnsäurespiegels in anfangs dreistündigen, dann längeren Intervallen bis zu 34 Stunden nach einer einmaligen oralen Verabreichung unterschiedlicher Niridazoldosen.

Für diese Untersuchungen standen 14 gesunde Versuchspersonen und 4 Hyperurikämiker zur Verfügung.

In Abb.8 sind die Ergebnisse von 6 gesunden, männlichen Personen eingetragen. Die Niridazoldosis beträgt 250 mg. In 4 Fällen setzt der Abfall der Serumharnsäure bereits in den ersten 3 Stunden ein, er erreicht bei 2 Personen nach 12 Stunden, bei 2 weiteren nach 30 Stunden den tiefsten Wert. Der mittlere maximale Serumharnsäureabfall ($n = 4$) beträgt 21 % des Ausgangswertes.

Bei 2 Personen ist unter den gleichen Bedingungen ein Anstieg der Serumharnsäurekonzentration zu beobachten. So steigt der Serumharnsäurespiegel von 5,00 mg% bzw. 4,30 mg% unter Niridazol bis auf 6,00 mg% bzw. 5,05 mg% an.

Abb.9 enthält die Bestimmungswerte nach einer einmaligen Dosis von 500 mg Niridazol. Die Untersuchung erfolgte an 5 gesunden, männlichen Versuchspersonen. Die tiefsten Serumharnsäurewerte beobachtet man in 2 Fällen nach 6, in zwei weiteren Fällen nach 24 Std. und einmal nach 30 Std. Der Mittelwert des maximalen Abfalls der Serumharnsäure ($n = 5$) beträgt 1,01 mg%, entsprechend 15,6 %. Aus Abb.10 geht folgendes hervor: Bereits 6 Std. nach Einnahme von 750 mg Niridazol wird bei 2 Versuchspersonen der tiefste Serumharnsäurewert beobachtet. Nach 9 Std. ist bei einer, nach 12 Std. bei 2 weiteren Versuchspersonen und nach 30 Std. wiederum bei einer Versuchsperson der niedrigste Serumharnsäurespiegel erreicht. Man berechnet hier als Mittelwert des maximalen Abfalls der Serumharnsäurekonzentration ($n = 6$) 0,61 mg% entsprechend 12,1 %.

Eine einmalige Dosis von 1000 mg Niridazol (siehe Abb.11) erhielten 6 gesunde, männliche Versuchspersonen. Nach 6 Std. ist bei 2 Versuchspersonen, nach 9 Std. ebenfalls bei 2 Personen, nach 12 Std. und nach 30 Std. bei jeweils einer Person der geringste Wert der Serumharnsäure erreicht.

Der Mittelwert des maximalen Abfalls der Serumharnsäurekonzentration ($n = 6$) beträgt 0,84 mg% entsprechend 16,6 %.

Die Wirkung von 2000 mg Niridazol wurde an 2 gesunden Personen beobachtet (siehe Abb.12). 24 Std. nach Niridazoleinnahme ist die geringste Serumharnsäurekonzentration erreicht. Der mittlere Serumharnsäureabfall beträgt 1,17 mg% entsprechend 24,2 % ($n = 2$).

Die Untersuchung der Einwirkung von Niridazol auf die Harnsäurekonzentration im Serum von Hyperurikämikern wurde unter der Dosis von 250 mg vorgenommen. Es standen 3 Versuchspersonen mit einem Serumharnsäurespiegel von 8,75 mg%, 7,35 mg% und 7,05 mg% zur Verfügung. Wie aus Abb.13 hervorgeht, beobachtet man einmal nach 9 Std. und zweimal nach 12 Std. den tiefsten Serumharnsäurewert. Der mittlere maximale Abfall ($n = 3$) beträgt 0,95 mg% entsprechend 12,6 %.

III. Untersuchung zur Frage einer Dosis-Wirkungsrelation

Bei den Untersuchungen zur Frage der Dosis-Wirkungsrelation betrug der Abstand zwischen den einzelnen Versuchen 8 Tage. Folgende Ergebnisse liegen vor:

Abb.14 zeigt den Versuchsablauf bei der Versuchsperson T.U. Der Ausgangswert der Serumharnsäure liegt bei 5,75 mg%. Unter 250 mg Niridazol fällt der Spiegel innerhalb von 30 Std. auf 4,55 mg% ab. Unter 500 mg werden nach 24 Std. 4,90 mg%, unter 750 mg nach 6 Std. 4,75 mg% und unter 1000 mg Niridazol wiederum nach 6 Std. 4,45 mg% gemessen.

Abb.15 zeigt die Ergebnisse bei der Versuchsperson H.P. Die Harnsäurekonzentration im Nüchternblut beträgt 5,90 mg%. 250 mg Niridazol bewirken nach 12 Std., 500 mg nach 30 Std. einen Minimalwert von 5,00 mg%. Unter 750 mg Niridazol sinkt die Serumharnsäurekonzentration innerhalb von 12 Std. bis auf 4,95 mg% ab und unter 1000 mg sind bereits nach 6 Std. 4,85 mg% erreicht.

Die Meßwerte der Versuchsperson G.W. zeigt Abb.16. Die Serumharnsäurekonzentration im Nüchternblut beträgt 5,30 mg%. 250 mg Niridazol lassen die Serumharnsäurekonzentration innerhalb von 12 Std. auf 4,45 mg% absinken. Innerhalb von 24 Std. sind nach Gabe von 500 mg 4,70 mg% und innerhalb von 30 Std. nach Gabe von 750 mg 4,50 mg% er-

reicht. 1000 mg Niridazol senken die Serumharnsäurekonzentration innerhalb von 9 Std. auf 4,95 mg%. Bei der Versuchsperson W.F. liegen folgende Ergebnisse vor (siehe Abb.17). 4,30 mg% beträgt der Ausgangswert der Serumharnsäurekonzentration. Nach Einnahme von 250 mg Niridazol zeigt die Serumharnsäurekonzentration keinen Abfall sondern einen Anstieg auf maximal 5,05 mg% nach 30 Std. Nach Gabe von 500 mg Niridazol läßt sich über 30 Std. ein Anstieg bis auf 4,75 mg% verfolgen. 750 mg bewirken einen Abfall auf 4,00 mg% und 1000 mg ebenfalls einen Abfall auf 3,60 mg%.

D.Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Versuche stimmen grundsätzlich mit den Beobachtungen von Podevin et al.(1968) überein. So fanden diese Autoren bei einer gesunden Versuchsperson nach mehrtägiger Gabe von 500 mg bzw. 750 mg Niridazol einen Abfall der Serumharnsäurekonzentration um 33 %, einen Anstieg der Harnsäureausscheidung im 24-Std.-Urin um 33 % sowie eine Oxypurinmehrausscheidung im 24-Std.-Urin um 50 %.

Wir verabreichten die Dosis von 500 mg Niridazol pro Tag 3 Normalpersonen. Der Abfall der Serumharnsäure beträgt im Mittel 31,1 %, die Harnsäuremehrausscheidung im 24-Std.-Urin 40,2 %. Die Oxypurinmehrausscheidung ist in einem Falle um 87,5 % erhöht. Unter der Dosis von 750 mg Niridazol/Tag beobachteten wir einen durchschnittlichen Abfall des Serumharnsäurespiegels um 25,7 % und eine Harnsäuremehrausscheidung von 13 %.

Ferner untersuchten Podevin und Mitarbeiter noch 5 Personen mit folgender Diagnose: Bilharziose (2 Pat.), Nephrolithiasis, Niereninsuffizienz mit Gicht und Lesch-Nyhan-Syndrom. Bei den 3 Personen mit Bilharziose und Nephrolithiasis mit einem Serumharnsäurewert von im Mittel 5,31 mg% beträgt die Tagesdosis 750 mg und 1250 mg Niridazol verabreicht über 9 - 11 Tage. Unter 1250 mg Niridazol beträgt der maximale Abfall der Serumharnsäurekonzentration 21 %, der maximale Anstieg der Harnsäureausscheidung im 24-Std.-Urin 18 %. Die Ausscheidung der Oxypurine im 24-Std.-Urin nimmt um 22 % ab. Nach Gabe von 750 mg Niridazol beträgt der maximale Abfall der Serumharnsäurekonzentration im Mittel 35,5 %, die maxi-

male Harnsäuremehrausscheidung durchschnittlich 36 % und der maximale Anstieg der Oxypurinausscheidung im 24-Std.-Urin 52,5 %.

Der Ausgangswert der Serumharnsäurekonzentration der Versuchspersonen mit renaler Insuffizienz zusammen mit Gicht und Lesch-Nyhan-Syndrom beträgt 13,6 mg% bzw. 12,0 mg%. Es werden im ersteren Falle 500 mg Niridazol/die über 11 Tage im anderen Falle 100 mg Niridazol/die über 21 Tage verabreicht. Der maximale Abfall der Serumharnsäurekonzentration beträgt 24 % bzw. 22 %, der maximale Anstieg der Harnsäureausscheidung im 24-Std.-Urin 15 % bzw. 30 % und der maximale Anstieg der Oxypurinausscheidung im 24-Std.-Urin in einem Falle 20 %.

Uns standen noch 2 Personen mit Hyperurikämie von im Mittel 8,40 mg% zur Verfügung. 500 mg Niridazol bewirken einen mittleren Abfall der Serumharnsäurekonzentration von 25 %, während die Harnsäuremehrausscheidung 74 % beträgt. Eine Oxypurinmehrausscheidung wurde von uns nicht beobachtet.

Die Untersuchungen über die Wirkung einer einmaligen, verschieden hohen Niridazoldosis auf die Serumharnsäurekonzentration bei Gesunden und Hyperurikämikern ergeben, daß der Wirkungseintritt sich jeweils schon nach 3 Stunden, das Wirkungsmaximum nach 6 - 34 Std. beobachten läßt. Unterschiedliche Niridazoldosen zeigen hinsichtlich ihrer Beeinflussung des Serumharnsäurespiegels nur geringgradige Abweichungen. Die Steigerung der Dosis auf das Vierfache läßt den Wert des maximalen Abfalls nur um 4,2 % ansteigen. Es besteht keine Relation zwischen der Höhe des Ausgangsspiegels und dem Ausmaß der Serumharnsäuresenkung. Auch unter relativ konstanten Ausgangsbedingungen, nämlich die Applikation von verschieden hohen Niridazoldosen an ein und dieselbe Person im Abstand von 8 Tagen, lassen sich die gleichen Beobachtungen machen. Demnach ist das Ausmaß der Serumharnsäuresenkung durch Niridazol weitaus geringer als es von nicht toxischen Dosen anderer Urikosurika bekannt ist. Dieser Gesichtspunkt ist nicht unwesentlich. Niridazol wird nämlich in der Behandlung der Bilharziose in der Dosis von 20 - 35 mg/kg Körpergewicht (je nach Art der Erkrankung) über 5 - 7 Tage verabreicht. Die Tagesmaximaldosis von 1500 mg sollte jedoch auf Grund der dann häufiger auftretenden Nebeneffekte nicht überschritten

werden. Die vorliegenden Versuchsergebnisse zeigen, daß erst in der Nähe der Toxizitätsgrenze mit einem deutlichen urikosurischen Effekt gerechnet werden kann. Deshalb kann Niridazol einmal in der Behandlung der Gicht nicht eingesetzt werden.

Neben der geringen Wirksamkeit gibt es noch einen zweiten Grund, mit diesem Mittel von einer Gichtbehandlung abzu-
sehen, nämlich eine besonders ausgeprägte Harnsäurere-
tention. Diese sog. "paradoxe Harnsäureretention" bei
niederer Dosierung ist bei den meisten Urikosurika fest-
zustellen. Als Erklärung nimmt man heute an, daß niedrige
Konzentrationen einiger Urikosurika im Tubulusharn die
tubuläre Harnsäuresekretion unterdrücken. Mittlere Kon-
zentrationen sollen sowohl die tubuläre Reabsorption
als auch die tubuläre Sekretion in einem solchen Ausmaße
hemmen, daß daraus keine oder nur geringe Änderungen
der Harnsäureausscheidung resultieren. Höhere Konzentra-
tionen führen durch zusätzliche Hemmung der tubulären
Harnsäurerückresorption zu einer Urikurie.

E. Zusammenfassung

Die tägliche Verabreichung unterschiedlicher Niridazol-
dosen (250 mg, 500 mg, 750 mg) führt bei Gesunden wie
bei Hyperurikämikern zu einer Verminderung der Harnsäure-
konzentration im Serum und zu einem Anstieg der Harn-
säureausscheidung im 24-Std.-Urin, die Oxyipurinmenge im
24-Std.-Urin ist nur in einem Falle erhöht.

Die Beobachtungen von Wirkungseintritt und Wirkungsaus-
maß nach einmaliger Verabreichung unterschiedlicher
Niridazoldosen ergeben, daß das Wirkungsmaximum 6-34 Stun-
den nach Niridazoleinnahme gemessen werden kann. Im all-
gemeinen liegen die Wirkungen der einzelnen Dosierungen
eng beieinander. Die Steigerung der Dosis auf das Vier-
fache führt nicht einmal zu einem Abfall der Serumharn-
säurekonzentration um das Doppelte.

Die Höhe des Serumharnsäurespiegels besitzt keinen Ein-
fluß auf das Ausmaß der Niridazolwirkung.

Aus den vorliegenden Ergebnissen geht hervor, daß Niri-
dazol neben den Cumarin- und Indandionderivaten ein wei-
teres Mittel mit urikosurischen Eigenschaften darstellt.
Die gegenüber den gebräuchlichen Urikosurika geringe
Wirksamkeit sowie das Auftreten von toxischen Symptomen

bei chronischer Anwendung und paradoxen Effekten unter niedriger Dosierung macht dieses Arzneimittel für die Therapie der Gicht ungeeignet. Unter Umständen wurde jedoch mit diesem Mittel ein Vertreter einer neuen Stoffgruppe gefunden, die für die Nierenphysiologie und Nierenpathophysiologie von Bedeutung ist.

Tabelle 1: Übersicht über Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht
sämtlicher Versuchspersonen

Name	Geschlecht	Alter (Jhr.)	Größe (cm)	Gewicht (kg)
B.J.	männlich	59	167	71
D.J.	männlich	65	159	65.5
D.J.	männlich	30	174	66
E.J.	männlich	79	165	70
F.H.	männlich	35	177	60
G.B.	männlich	41	165	67.3
G.F.	männlich	62	175	68
G.W.	männlich	30	172	60
H.P.	männlich	29	170	61
H.M.	männlich	62	162	78
H.J.	männlich	62	168	79
K.L.	männlich	57	165	58
K.C.	männlich	22	183	77
K.F.	männlich	45	162	70
L.J.	männlich	17	180	63
P.D.	weiblich	24	160	50
P.I.	weiblich	30	178	64
S.W.	männlich	43	180	75
T.W.	männlich	34	172	68
T.U.	männlich	29	180	65
W.F.	männlich	24	165	64
W.O.	weiblich	24	173	65
Z.W.	männlich	48	168	76

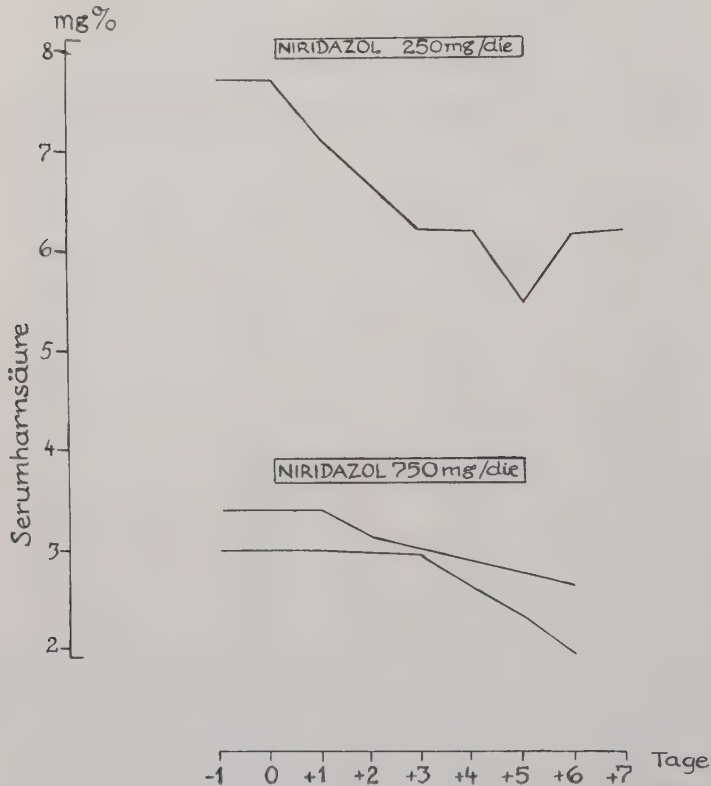


Abb.1: Das Verhalten der Serumharnsäure bei einer hyperurikämischen Versuchsperson (K.F. männlich, 45 Jahre) nach tgl. Gabe von 250 mg Niridazol p.o. und bei 2 gesunden Versuchspersonen (W.O. weiblich, 24 Jahre, P.D. weiblich, 24 Jahre) nach tgl. Gabe von 750 mg Niridazol p.o.

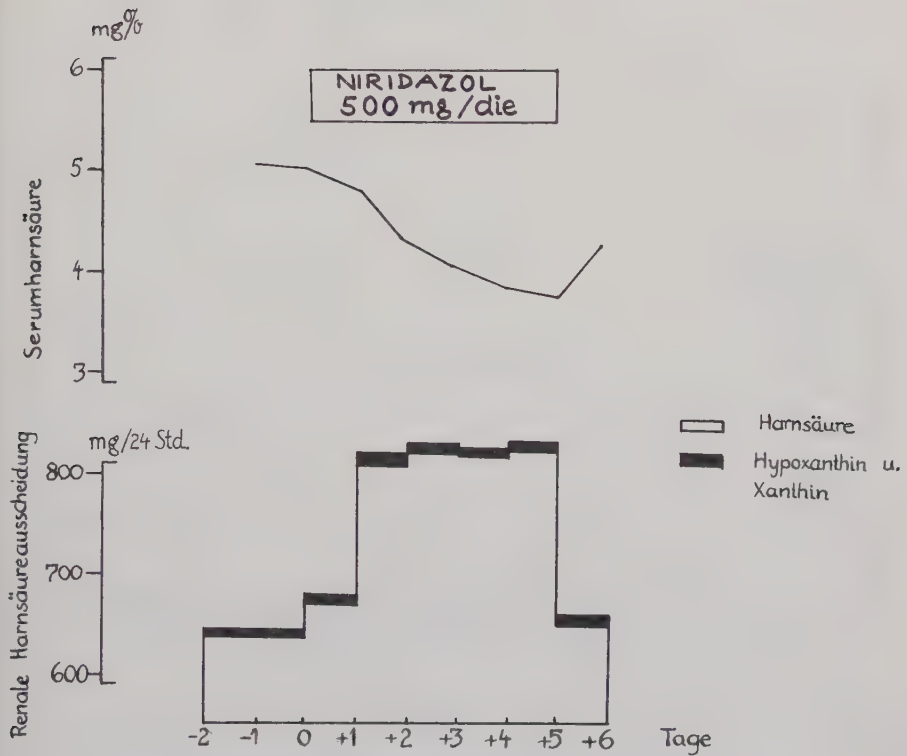


Abb. 2: Verlauf von Serumharnsäure, Harnsäure- und Oxypurinausscheidung im 24-Std.-Urin bei der Versuchsperson D.J. (männlich, 30 Jhr.) nach tgl. Gabe von 500 mg Niridazol p.o.

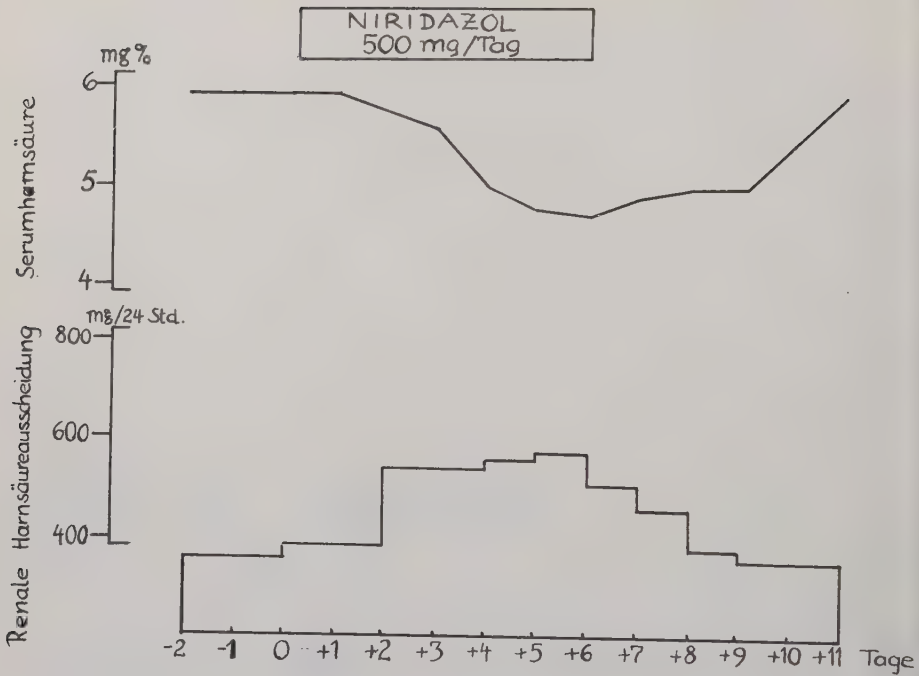


Abb.3: Verlauf von Serumharnsäure und Harnsäureausscheidung im 24-Std.-Urin bei der Versuchsperson H.P. (männlich, 29 Jhr.) nach tgl. Gabe von 500 mg Niridazol p.o.

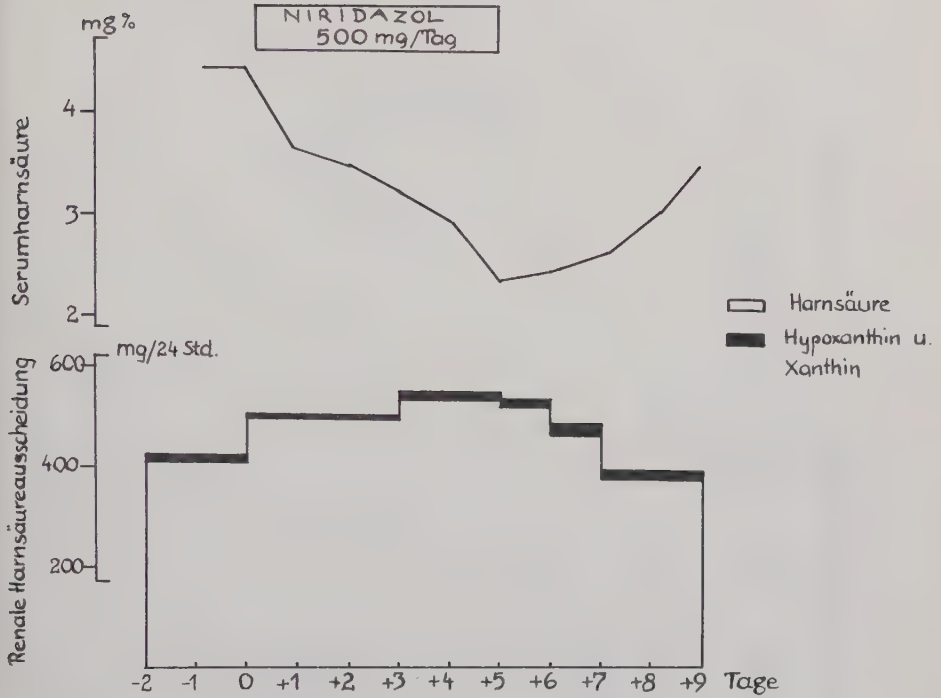


Abb.4: Verlauf von Serumharnsäure, Harnsäure- und Oxypurinausscheidung im 24-Std.-Urin bei der Versuchsperson P.I. (weiblich, 29 Jhr.) nach tgl. Gabe von 500 mg Niridazol p.o.

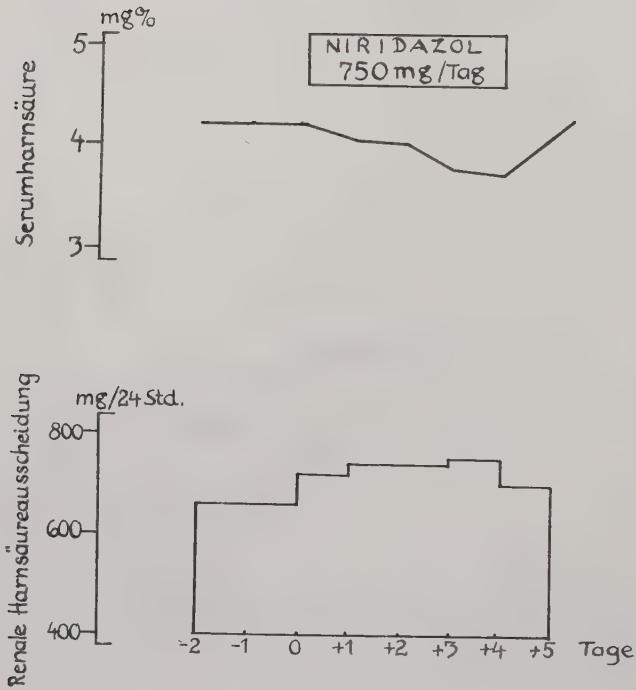


Abb.5: Verlauf von Serumharnsäure und Harnsäureausscheidung im 24-Std.-Urin bei der Versuchsperson W.F. (männlich, 24 Jhr.) nach tgl. Gabe von 750 mg Niridazol p.o.

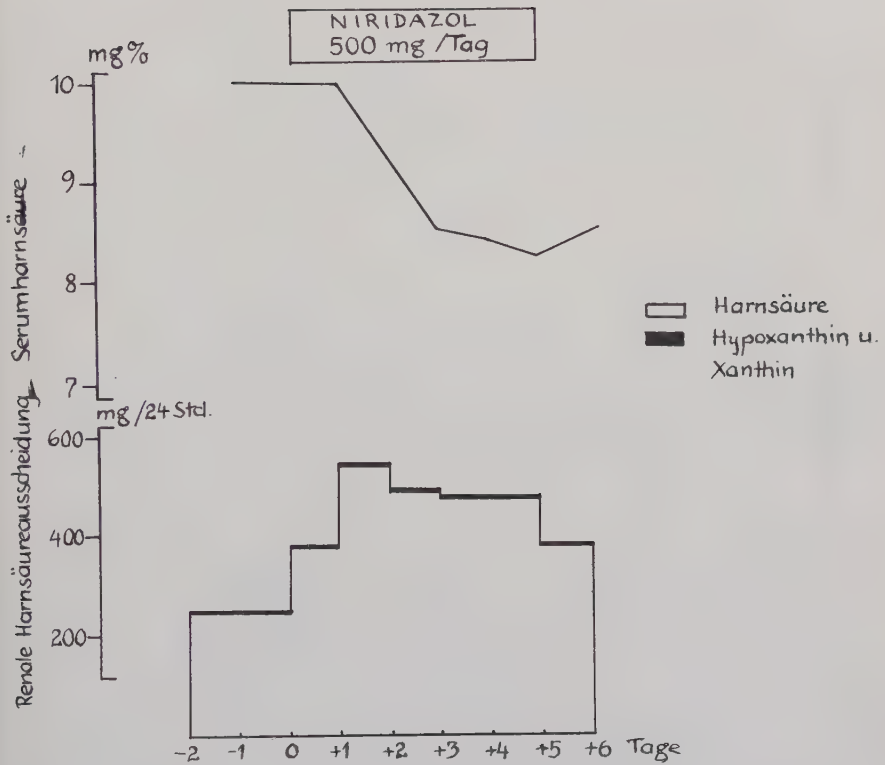


Abb.6: Verlauf von Serumharnsäure, Harnsäure- und Oxypurinausscheidung im 24-Std.-Urin bei der Versuchsperson B.J. (männlich, 59 Jhr., Hyperurikämiker) nach tgl. Gabe von 500 mg Niridazol p.o.

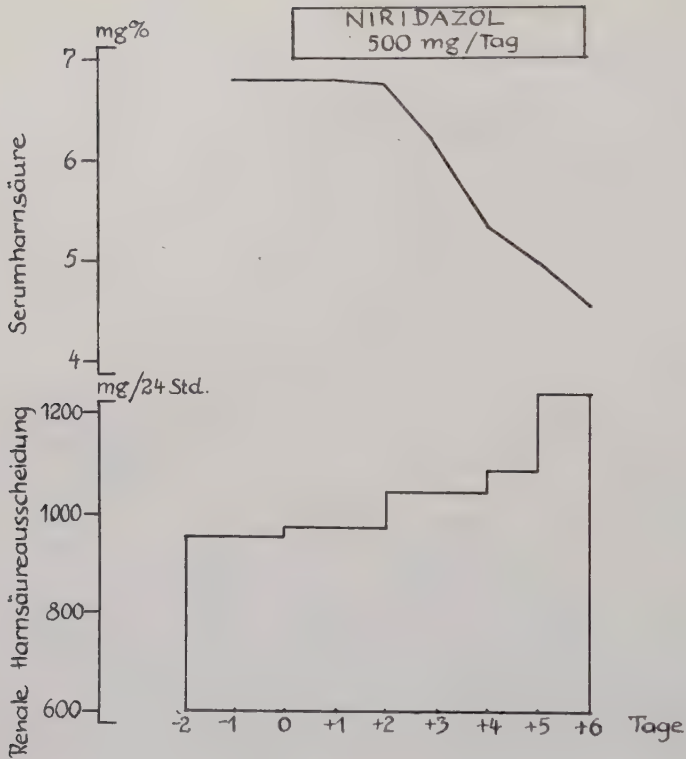


Abb.7: Verlauf von Serumharnsäure und Harnsäureausscheidung im 24-Std.-Urin bei der Versuchsperson T.W. (männlich, 34 Jhr., Hyperurikämiker) nach tgl. Gabe von 500 mg Niridazol p.o.

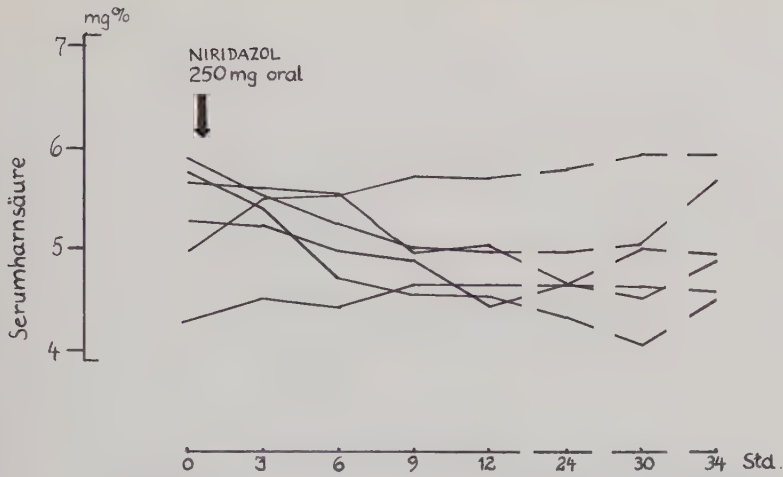


Abb. 8 : Verlauf der Serumharnsäure bei 6 gesunden Versuchspersonen nach einmaliger oraler Gabe von 250 mg Niridazol

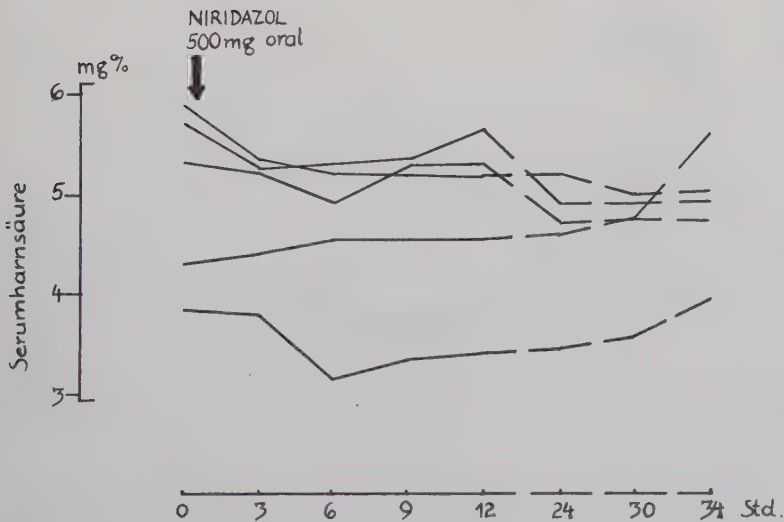


Abb. 9 : Verlauf der Serumharnsäure bei 5 gesunden Versuchspersonen nach einmaliger oraler Gabe von 500 mg Niridazol

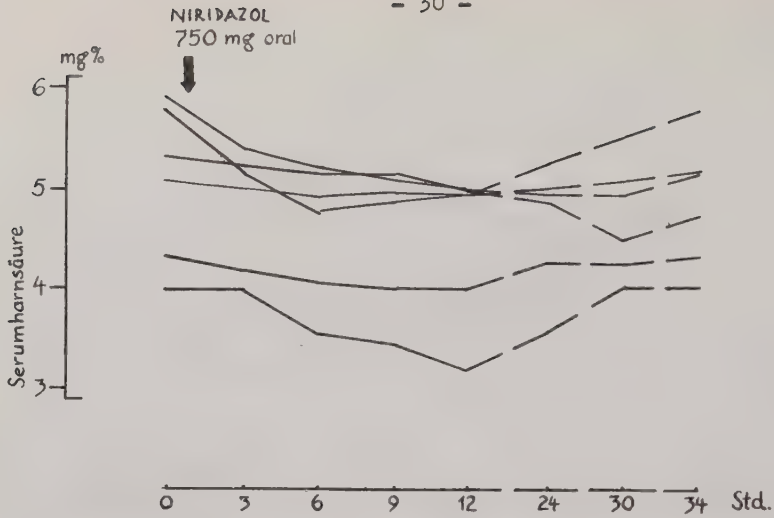


Abb.10: Verlauf der Serumharnsäure bei 6 gesunden Versuchspersonen nach einmaliger oraler Gabe von 750 mg Niridazol.

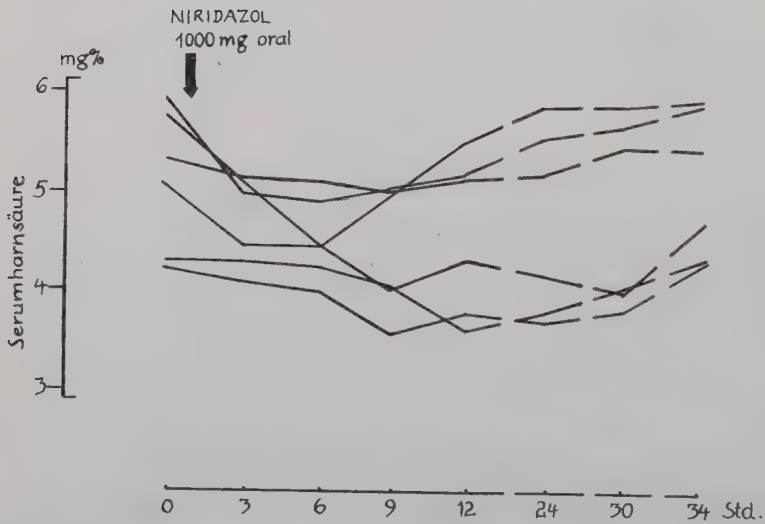


Abb.11: Verlauf der Serumharnsäure bei 6 gesunden Versuchspersonen nach einmaliger oraler Gabe von 1000 mg Niridazol.

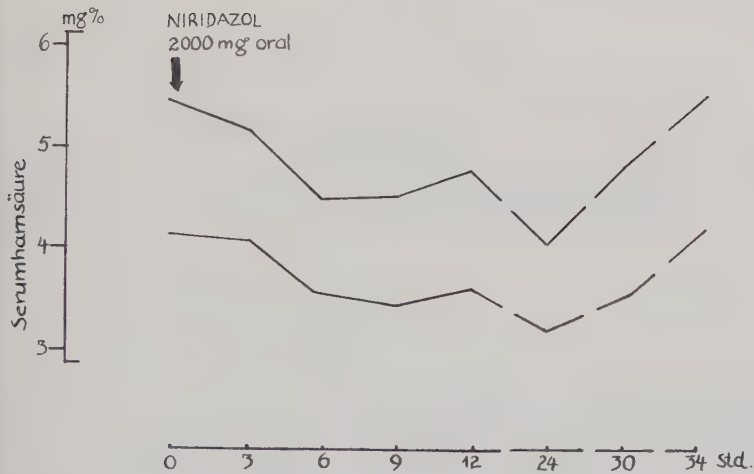


Abb.12: Verlauf der Serumharnsäure bei 2 gesunden Versuchspersonen nach einmaliger oraler Gabe von 2000 mg Niridazol

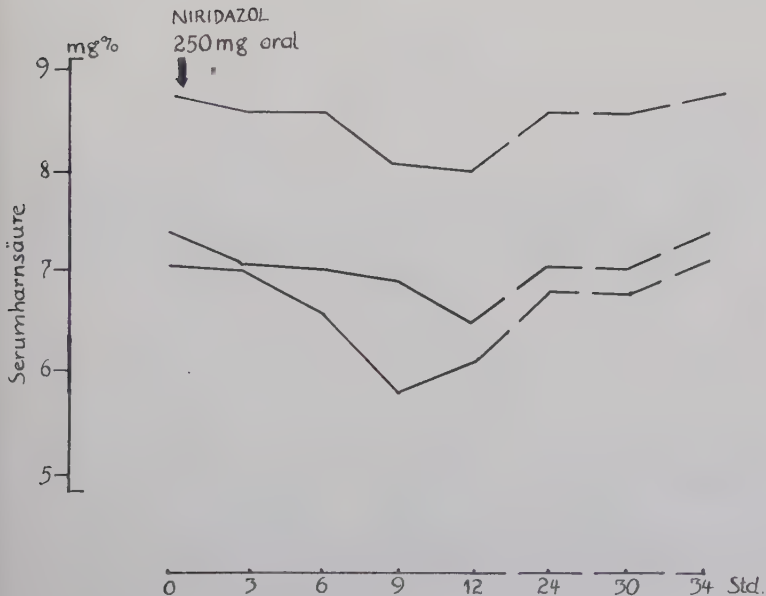


Abb.13: Verlauf der Serumharnsäure bei 3 Versuchspersonen mit Hyperurikämie nach einmaliger oraler Gabe von 250 mg N.

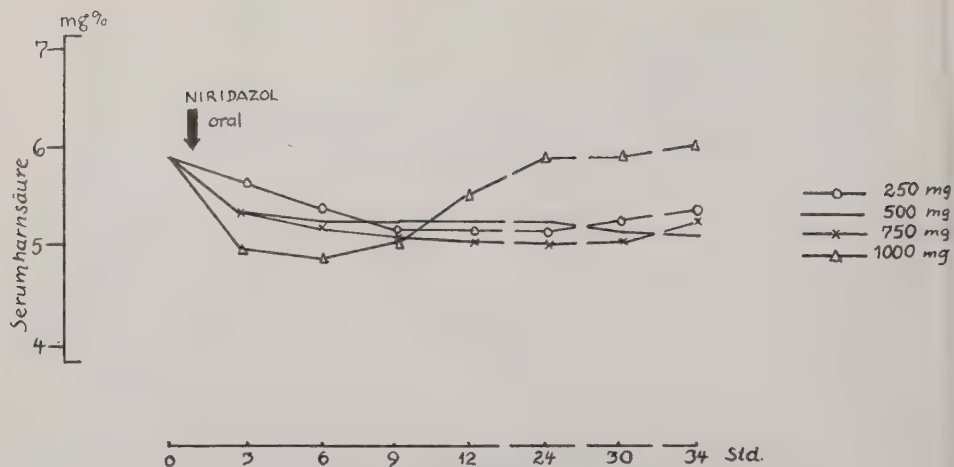


Abb. 15: Verlauf der Serumharnsäure bei der Versuchsperson H.P. (29 Jhr., männlich) nach einmaliger oraler Gabe von 250 mg, 500 mg, 750 mg und 1000 mg Niridazol.

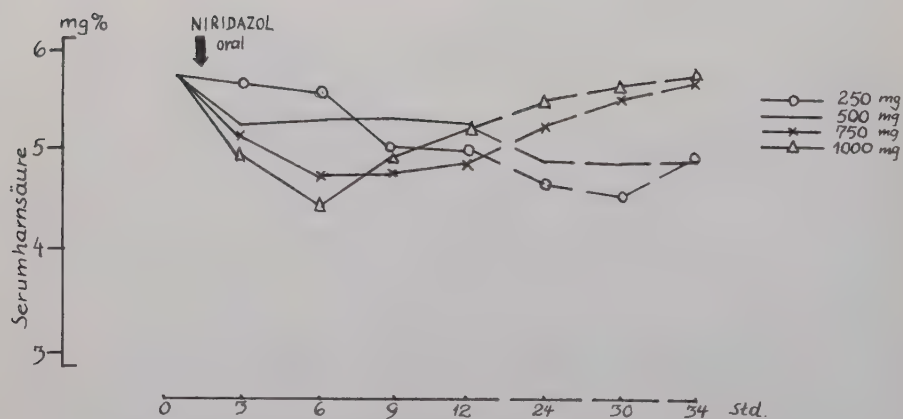


Abb. 14: Verlauf der Serumharnsäure bei der Versuchsperson T.U. (29 Jhr., männlich) nach einmaliger oraler Gabe von 250 mg, 500 mg, 750 mg und 1000 mg Niridazol.

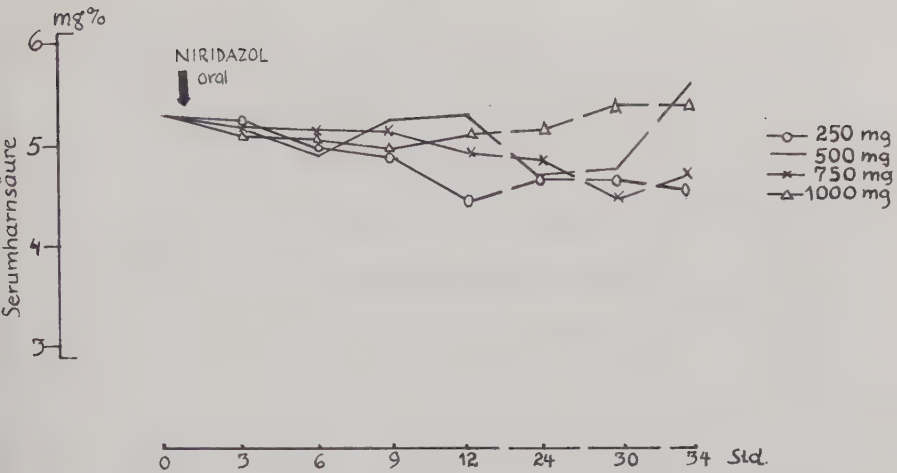


Abb.16: Verlauf der Serumharnsäure bei der Versuchsperson G.W. (30 Jhr., männlich) nach einmaliger oraler Gabe von 250 mg, 500 mg, 750 mg und 1000 mg Niridazol

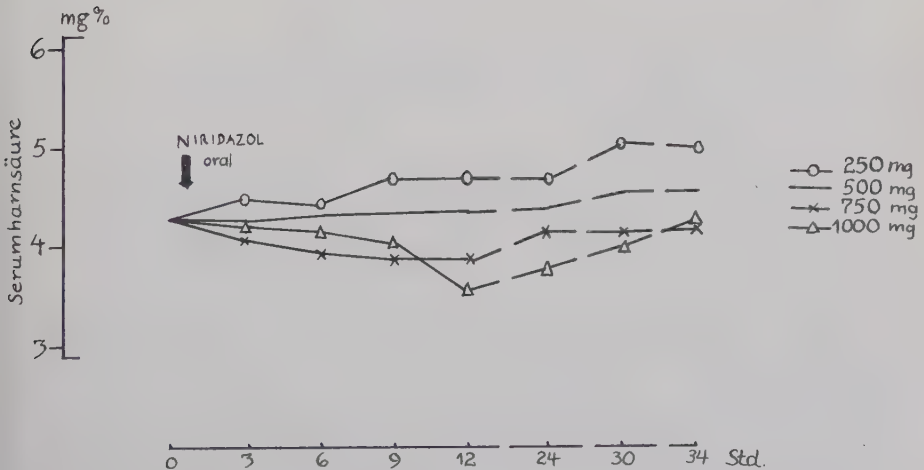


Abb.17: Verlauf der Serumharnsäure bei der Versuchsperson W.F. (24 Jhr., männlich) nach einmaliger oraler Gabe von 250 mg, 500 mg, 750 mg, und 1000 mg Niridazol

G.Quellennachweis:

- Da Rocha,R.M., Gil,F.B.: Essais préliminaires sur
l' élimination du CIBA 32'644-Ba marqué C¹⁴.
Acta trop.(Switz.) Suppl. 9, 23-27, 1966
- Faigle,J.W., Keberle,H.: The metabolic fate of CIBA
32'644-Ba
Acta trop.(Switz.) Suppl. 9, 8-22, 1966
- Schmidt,P., Wilhelm,M.: Eine neue Wirkstoffgruppe
gegen Bilharziose
Angew. Chemie (G.) 78, 18/19, 850-855, 1966
- Schmidt,P., Wilhelm,M.: Die Chemie des Ambilhar
Chimia (Switz.) 20, 253-254, 1966
- Wilhelm,M., Schmidt,P.: The Chemistry of CIBA 32'644-Ba
Acta trop.(Switz.) Suppl.9, 2-7, 1966
- Podevin,R., Paillard,F., Voudiclarì,S., Richet,G.:
Action du Niridazole (CIBA 32'644-Ba) sur métabolisme
de l' acide urique chez l' homme.
Rev. Franc. Etudes Clin. et Biol. XIII, 624-628, 1968
- Zöllner,N.: Eine einfache Modifikation der enzymatischen
Harnsäurebestimmung. Normalwerte in der deutschen Bevöl-
kerung.
Zeitschrift für klin. Chemie 178, I/6, 1963
- Zöllner,N., Högg,U.: Eine neue Methode zur quantitativen
Bestimmung von Xanthin und Hypoxanthin im Urin.
(nicht veröffentlicht)
- Renzo,H.: Chemistry and Biochemistry of Xanthinoxidase
Adv. in Enz. Vol. 117, 293-328, 1956
- Fauvel,P.: Mode d' action du salicylate de sonde sur
l' excretion urique
C.R. Acad. Sci. (Paris) 144, 932, 1907
- Bauer,W., Klemperer,F.: Influence of Aspirin on urate
excretion
J. clin. Invest. 23, 956, 1944
- Gutman,A.B., T.F.Yü, L.Berger: Tubular secretion of urate
in man
J. clin. Invest. 38, 1778, 1959
- Yü,T.F., A.B.Gutman: Paradoxical retention of uric acid
by uricosuric drugs in low dosage
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 90, 542, 1955

Yü,T.F., A.B.Gutman: A study of the paradoxical effects of salicylate in low, intermediate and high dosage on the renal mechanisms for excretion of urate in man
J.clin.Invest. 38, 1298, 1959

Zöllner,N., Gröbner,W.: Die Wirkung von Cumarin-, Indandion- und Benzofuranderivaten auf die renale Harnsäureausscheidung
Dtsch.Med.Wochenschrift 51, 2652-2654, 1969

Herrn Prof.Dr.med.Nepomuk Zöllner spreche ich für die Überlassung des Themas und für die Anregungen zur Arbeit meinen verbindlichsten Dank aus.

Herrn Dr.med.Wolfgang Gröbner, allen Versuchspersonen und den Assistentinnen des Labors 390 möchte ich für die Mitarbeit herzlich danken.

Lebenslauf

Als Sohn des Studiendirektors Georg Winklhofer und seiner Ehefrau Anna, geb. Koller, wurde ich am 13.4. 1947 in Kößlarn/Kreis Griesbach i.R. geboren. Von 1953 - 1957 besuchte ich die Volksschule in Passau-Eggendobl und von 1957 - 1966 das Gymnasium Leopoldinum in Passau. Nach Bestehen der Reifeprüfung im Juli 1966 immatrikulierte ich mich in München zum Wintersemester 1966/67 an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität. Ich beabsichtige, zum Ende des Jahres 1972 das medizinische Staatsexamen abzulegen.

